

当院におけるロボット支援下前立腺全摘除術施行時の 拡大骨盤内リンパ節郭清術に関する検討

国立病院機構九州医療センター泌尿器科¹⁾ 国立病院機構九州医療センター臨床研究センター²⁾

伊藤大輔^{*1)}・市丸壽姫¹⁾・鮫島 立¹⁾・井上智博¹⁾・平田 侑¹⁾

濱口益光¹⁾²⁾・吉川正博¹⁾²⁾・坂本直孝¹⁾²⁾

(受付日:2020年8月18日, 受理日:2020年10月16日)

抄録:

【緒言】今回、当院における前立腺癌に対するロボット支援下前立腺全摘除術(Robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: RARP)および拡大骨盤内リンパ節郭清術(extended pelvic lymph node dissection: ePLND)の短期成績を評価した。【対象と方法】当院で2015年7月から2018年12月までの間にロボット支援下前立腺全摘除術+拡大骨盤内リンパ節郭清術を施行した83症例を後ろ向きに検討した。当院では拡大骨盤内リンパ節郭清術の適応は原則Partinノモグラム上、リンパ節転移陽性率5.0%以上の症例を適応として、患者に同意取得の上施行した。【結果】年齢、術前PSAの中央値はそれぞれ65歳、10.668 ng/mlであった。D'Amicoのリスク分類で分類すると、中リスク群が29症例(34.9%)、高リスク群が54症例(65.1%)であった。リンパ節郭清時間、ドレーン抜去日、術後入院期間の中央値は、それぞれ109分、3日、9日であった。JCOG(Japan Clinical Oncology Group)術後合併症基準(Clavien-Dindo分類)ver.2に基づいた術中合併症は、GⅢbが1例(1.2%)、GⅣbが1例(1.2%)であった。術後合併症は、GⅠが32例(38.6%)、GⅡが6例(7.2%)、GⅢaが1例(1.2%)であった。リンパ節総摘出数の中央値は23個、83例中11例(13.3%)にリンパ節転移を認めた。pN1症例の2年無再発生存率は66%であったが、複数個のリンパ節転移を有する症例は、早期再発を認めた。【結語】拡大骨盤内リンパ節郭清術は重篤な合併症は少なく、比較的安全に施行でき、症例によってはリンパ節転移症例であっても制癌効果が期待できるかもしれないため、積極的に拡大骨盤内リンパ節郭清術を施行してもよいのではないかと考える。

(西日泌尿. 82:508-513, 2020)

キーワード: ロボット支援下前立腺全摘除術, 拡大骨盤内リンパ節郭清術

緒 言

本邦の前立腺癌診療ガイドラインでは、前立腺全摘除術においてリンパ節郭清術は、中～高リスク群症例で拡大骨盤内リンパ節郭清術(extended pelvic lymph node dissection: 以下、ePLND)が推奨されている。郭清範囲は外腸骨、閉鎖、内腸骨を基本とし、限局リンパ節郭清術は推奨されないとされている¹⁾。European Association of Urology(EAU)、National Comprehensive Cancer Network(NCCN)では、診断的意義および治療的意義の可能性から、リンパ節転移のリスクの低い症例以外

はePLNDを行うべきであるとされている。開腹前立腺全摘除術におけるePLNDを検討した報告は散見されるが、ロボット支援下前立腺全摘除術(Robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: 以下、RARP)におけるePLNDを検討した報告は少ない。ePLNDは、リンパ節転移の診断において現時点で最も正確性の高い診断法であると考えられるが、治療的な意義については明確な結論は得られておらず、ePLNDの必要性に関しては議論の余地があるのが現状である。また、ePLNDを行うにあたっては合併症発生率を増加させることなく、安全に手術を行うべきである。今回我々は、当院で施行したRARPにおけるePLNDの合併症発生率を含めた短期治療成績について報告する。

* 〒810-8563 福岡市中央区地行浜1丁目8番地1号
TEL 092-852-0700, FAX 092-847-8802
E-mail: daisuke23682381@gmail.com

対 象 と 方 法

2015 年 7 月から 2018 年 12 月までの間に行った RARP 施行時に ePLND を施行した 83 症例を後ろ向きに検討した。当院では ePLND の適応は、Partin ノモグラム上、リンパ節転移陽性率 5.0% 以上の症例に推奨し、5.0% 未満の症例でも患者へのインフォームド Consent の上、施行の有無を決定している。今回、ePLND を施行症例に発症した合併症、リンパ節転移陽性患者 (pN1) の 2 年無再発生存率を後方視的に観察し、ePLND の有用性に関して検討した。合併症に関しては、JCOG (Japan Clinical Oncology Group) 術後合併症基準 (Clavien-Dindo 分類) ver. 2 にて評価した。リンパ瘻はドレーン抜去後 (通常、術後 3 日目に抜去) に創部よりリンパ液の漏出が続くものと定義し、膀胱尿道吻合不全の診断日は、初回膀胱尿道造影 (通常術後 6 日目) を行い、吻合部に漏れを確認した日とした。

ポートの位置を Fig. 1 に示す。DaVinci のポートに関しては、カメラポートは恥骨から 17 cm 頭側で臍よりやや右側、1st arm は臍右 8 cm、2nd arm は臍左 8 cm、3rd arm は 2nd arm の外側 8 cm に置いた。助手用ポートに関しては、DaVinci の 1st arm の外側 8 cm、1st arm とカメラポートの中央より約 8 cm 頭側の肋骨弓下に置いた。術者は 2 名で施行した。リンパ節郭清時にシーリングデバイスの使用は患者や手術施行時期によって異なり、ベッセルシーラー[®]の使用は数例のみで、リガシユアー[®]を主に使用した。

リンパ節転移陽性 (pN1) 症例における PSA 無再発生存率生存曲線は、Kaplan-Meier 法にて求めた。連続変数の分布付けは、中央値と範囲を用いて行った。

本研究は当院倫理審査委員会の承認を得ている。

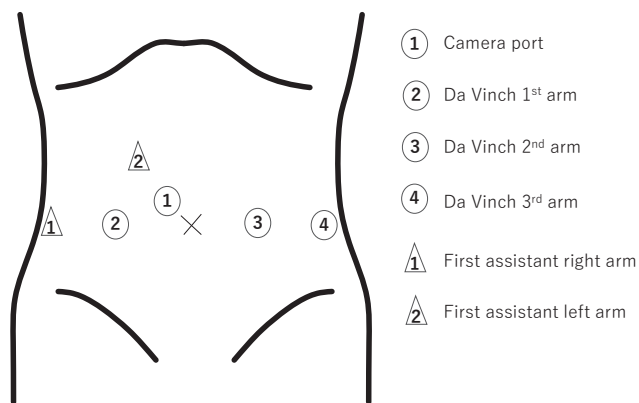


Fig. 1 The position of surgical port

結 果

年齢は 52 ~ 78 歳、中央値は 65 歳、術前 PSA 値は 2.9 ~ 68.85 ng/ml、中央値は 10.668 ng/ml であった。D'Amico のリスク分類別に分けると、中リスク群が 29 症例 (34.9%)、高リスク群が 54 症例 (65.1%) であった。観察期間の中央値は 20 か月 (2 ~ 41 か月) であった。手術時間、コンソール時間、リンパ節郭清時間、出血量、ドレーン抜去日、術後入院期間を Table 1 に示す。術中合併症として、1 例でリンパ節郭清時に左尿管損傷を認め、術中修復を要した。また 1 例で術直後に急性下肢動脈閉塞症 (Grade IVb) が判明し、緊急でカテーテル治療ならびに血管バイパス術を要した。さらに術後に同側下腿壊死のため下腿切断を余儀なくされ、術後入院期間は 148 日であった。術後合併症に関して Table 2 に示す。Grade I の合併症の内訳は、リンパ浮腫 (陰囊、下肢) が 15 例、リンパ瘻が 7 例、膀胱尿道吻合部縫合不全が 7 例、閉鎖・大腿神経不全麻痺が 3 例であった。Grade II の合併症のうち、腹腔内感染が 3 例、感染性リンパ嚢腫が 3 例であった。Grade IIIa の合併症は 1 例 (1.2%) であり、感染性リンパ嚢腫に対して局所麻酔下でドレナージを要した。

リンパ節総摘出数の中央値は 23 個 (8 ~ 42 個) であり、リンパ節陽性症例は 83 例中 11 例 (13.3%) で認めた。転移リンパ節個数ならびに部位を Table 3 に示す。11 例のうち、術前内分泌療法を施行した 1 例を除いた

Table 1 Surgical outcome

	Mean (range) (n=83)
Operative time (min)	319 (233-512)
Console time (min)	261 (186-405)
Time for ePLND (min)	109 (33-153)
Drainage period (days)	3 (2-7)
Bleeding (ml)	225 (2-1,850)
Hospital stay after surgery (day)	9 (7-148)

Table 2 Postoperative complications

	n = 83
Grade I	32 (38.5%)
Grade II	6 (7.2%)
Grade IIIa	1 (1.2%)

Clavien-Dindo classification ver. 2

Table 3 Number of positive lymph-node metastases

Number	n = 11 (): site of lymph-node metastasis
1	7 cases (external iliac: 2 obturator: 4 internal iliac: 1)
2	1 case (external iliac + obturator)
3	1 case (obturator + internal iliac)
6	2 cases (external iliac + obturator + internal iliac)

Table 4 List of positive lymph-node metastases (preoperative clinical data)

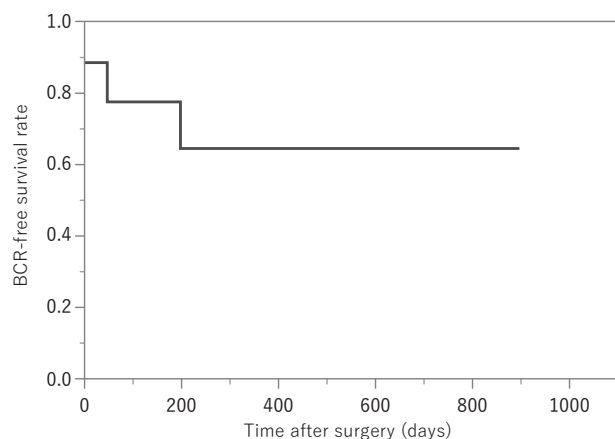
No.	Age	D'Amico risk classification	TNM classification	iPSA	Gleason's score
1	71	High	T2bN0M0	8.886	4+5
2	75	High	T3aN0M0	20.25	4+3
3	73	High	T3aN0M0	10.42	4+3
4	73	High	T2bN1M0	5.18	4+5
5	75	High	T2aN1M0	14.504	5+4
6	61	High	T2aN0M0	7.64	4+4
7	70	High	T2bN0M0	46.6	4+5
8	63	High	T2bN0M0	26	4+4
9	68	Intermediate	T1cN0M0	13.1	4+3
10	66	High	T2aN0M0	5.28	5+5

Table 5 List of positive lymph-node metastases (postoperative clinical data)

No.	Pathological stage	Pathological Gleason's score	Number of positive lymph-node metastases / Number of lymph-nodes dissected	PSA recurrence	Follow-up duration (M)
1	pT3b	5+4	1/17	No	29
2	pT3a	3+5	1/36	No	23
3	pT3a	4+4	1/26	No	26
4	pT3a	4+3	6/22	Yes*	28
5	pT3b	4+5	2/17	Yes*	20
6	pT2a	4+3	1/29	No	12
7	pT3b	4+5	1/28	No	10
8	pT3a	4+4	3/25	Yes**	14
9	pT2c	3+4	1/29	No	3
10	pT3b	5+5	1/30	No	4

*No. 4 and No. 5: PSA did not decline PSA within 0.2 ng/ml after surgery.

**No. 8: recurrence 5 months after surgery

**Fig. 2** BCR-free survival in the 10 (pN1) patients

10例を表にまとめ、Table 4, 5に示す。リンパ節転移を認めた患者の年齢は63～75歳で中央値は71歳であった。10例中9例はD'Amicoのリスク分類で高リスク群に属していた。無再発生存曲線をFig. 2に示す。1または2年無再発率は66%であった。PSA再発を来した症例は10例中3例であり、すべての症例が複数個のリンパ節転移を有していた。

考 察

直近の各種ガイドラインでは、リスク分類に応じて拡大骨盤内リンパ節郭清術が推奨されている。しかし、リンパ節陽性症例の診断的意義は認めるものの、治療的意義は未だ不明であり、リンパ節郭清の議論は後を絶たない。

RARPに加えリンパ節郭清を施行した症例1,777例のうち、122例(6.87%)でリンパ節転移を認めた報告がある²⁾。術式は問わないが、ePLNDに限定すると、リンパ節陽性率は2～37.2%と報告によってさまざまであ

り、リンパ節陽性率の中央値は15.1%であった³⁾。当院で施行したePLNDを検討すると、リンパ節転移陽性率は13.3%であり、諸家の報告と大きな差は認めなかった。

諸家の報告をまとめた論文によると、ePLNDを施行した症例のリンパ節総摘出数は、中央値で19～34個であり³⁾、我々と諸家の報告との摘出数に大きな差は認めなかった。リンパ節を10個以上摘出した群と0～9個を摘出した群とを後ろ向きに比較検討した結果、10個以上摘出した群の方が、生物学的無再発率が高く、リンパ節摘出数とリンパ節陽性数が無再発生存期間に関する独立した因子である可能性が示唆されている⁴⁾。リンパ節をより多く摘出した方が、生物学的無再発率や癌特異的生存率が向上するといった報告もある⁵⁾。

今回の検討では、pN1症例の2年無再発生存率は66%であった。複数個のリンパ節転移を有する症例はPSA再発に至っているが、リンパ節転移1個の症例でPSA再発に至った症例は認めない。我々が調べた限り、複数個のリンパ節転移の有無で無再発生存率に差があるといった論文は認めなかった。長期の経過観察が必要であるが、リンパ節転移が単発例ではePLNDを施行することによって、癌のコントロールが得られる可能性があると考ええる。しかし、それを証明する前方視学的研究は存在せず、現在前向き研究が進行中であり(NCT01812902, NCT01555086)結果が待たれるところである。

ePLNDにおける合併症に関する報告はさまざまである。恥骨後式根治的前立腺全摘術(radical retropubic prostatectomy: 以下, RRP)において、限局リンパ節郭清術(limited pelvic lymph node dissection: 以下, IPLND)とePLNDを比較したランダム化比較試験(RCT)では、ePLND群の方がIPLND群に比べ、有意に術中合

併症、出血量、入院期間が増加すると記されている⁶⁾。一方、術中や術後合併症に差はないといった報告がある⁷⁾。別のRCTでは、RRPと腹腔鏡下根治的前立腺全摘除術 (laparoscopic radical prostatectomy: 以下、LRP)、RARPの症例を合計した244例に対してePLNDとIPLNDを施行したところ、両群間で有意差を認めた術後合併症は、リンパ嚢腫のみである (16.9% vs. 7.9%) といった報告や⁸⁾、有意差はなかったものの、RRPにおいてePLNDの方がIPLNDに比べリンパ嚢腫 (2.4% vs. 0.8%) や下腿浮腫 (2.4% vs. 1.6%) が多い傾向にあるといった報告がある⁹⁾。リンパ嚢腫に関する後方視学的研究は、RRPに関する文献が大半であるが、RARPに関する文献も散見される。文献的に比較をしてみると、RRPの際に施行されたリンパ節郭清 (郭清範囲は問わない) において、症候性のリンパ嚢腫を発症する確率は5.3~7.4%である^{10) 11)}。一方、RARP+ePLNDにおいて症候性のリンパ嚢腫を発症する確率は2.4%であり¹²⁾、開腹手術に比べロボット支援下手術におけるePLNDのリンパ嚢腫の頻度は若干低い傾向にある。RARP+ePLNDの場合は経腹アプローチで施行されるため、腹膜が解放され、リンパ嚢腫の発生率が低下することが推察される。実際に、当院での症候性リンパ嚢腫の発生は83症例中4例 (4.8%) であった。

今回検討した83症例中、Grade III以上の術中合併症は左尿管損傷、急性下肢動脈閉塞症の2例 (2.4%) であった。術中合併症に関しては、諸家の報告によると、ePLNDを施行した123例中1例 (0.81%) で尿管損傷が発症し術中修復に至ったといった報告や⁹⁾、ePLNDならびにIPLNDを施行した1,227例中8例 (0.65%) で尿管損傷や閉鎖神経損傷を発症したといった報告がある¹¹⁾。今回我々の経験した術直後に急性下肢動脈閉塞症を発症した症例は、緊急手術が必要になった。この症例は、術前より下肢動脈閉塞が存在していたようであるが、認知症のため事前把握が困難であった。下肢動脈閉塞発症の原因の1つに頭低位が影響していると考えられ、術前より十分な診察や画像所見の読影が必要であったと反省させられた。また、39症例 (47.0%) に術後合併症を認めた。術後合併症の中で、JCOG術後合併症基準 (Clavien-Dindo分類) ver.2のGrade I~IIが38症例 (45.8%) であり、麻酔下の処置が必要となる合併症は1例のみであった。未発表データであるが、当院で施行したRARPのうち、ePLNDを施行していない197症例ではGrade Iの合併症が6例 (3.0%)、Grade IIの合併症が14例 (7.1%)、Grade IIIの合併症が5例 (2.5%) であり、リンパ浮腫などのGrade Iの合併症は、

ePLND施行例では未施行例に比べ有意に増加 ($p<0.05$) するものの、Grade IIIの合併症は増加しなかった。

当院で施行したRARPのうち、ePLNDを施行していない197症例では閉鎖・大腿神経障害は認めなかったが、今回の検討ではePLND群において閉鎖・大腿神経障害を3例認めた。いずれもGrade Iで一過性のものであった。リンパ節郭清時に閉鎖神経そのものを鉗子での把持や過度の牽引をしないことや、閉鎖神経近傍で電気メスやシーリングデバイス等の使用をなるべく控えるといった工夫が必要である。

ePLNDによる重篤な合併症の頻度は低く、症例によってはリンパ節転移症例であっても制癌効果が期待できるかもしれない。さらにロボット支援下の拡大骨盤内リンパ節郭清術は、拡大視野および安定した鉗子操作などにより、開腹によるリンパ節郭清より精度の高い手術操作が可能である印象を持っている。ePLNDを継続して、さらなるデータを集積していきたいと考える。

結 語

当院で施行したロボット支援下前立腺全摘除術の拡大骨盤内リンパ節郭清術に関して検討した。

文 献

- 1) 日本泌尿器科学会: 前立腺癌診療ガイドライン 2016年版. メディカルレビュー社, 大阪, 2016.
- 2) Suardi, N. et al.: Indication for and extension of pelvic lymph node dissection during robot-assisted radical prostatectomy: an analysis of five European institutions. *Eur. Urol.* **66**: 635-643, 2014.
- 3) Fujimoto, N. et al.: Reconsideration on clinical benefit of pelvic lymph node dissection during radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *Urol. Int.* **103**: 125-136, 2019.
- 4) Schiavina, R. et al.: The extent of pelvic lymph node dissection correlates with the biochemical recurrence rate in patients with intermediate and high-risk prostate cancer. *BJU. Int.* **108**: 1262-1268, 2011.
- 5) Preisser, F. et al.: Extent of lymph node dissection improves survival in prostate cancer patients treated with radical prostatectomy without lymph node invasion. *Prostate.* **78**: 469-475, 2018.
- 6) Lestingi, J. F. P. et al.: Extended vs limited pelvic lymphadenectomy during radical

- prostatectomy for intermediate and high risk prostate cancer: a prospective randomized trial. *J. Urol.* **193**: e983–984, 2015.
- 7) Fossati, N. et al.: The benefits and harms of different extents of lymph node dissection during radical prostatectomy for prostate cancer: a systematic review. *Eur. Urol.* **72**: 84–109, 2017.
 - 8) Bohr, J. et al.: Prospective randomized multicenter study comparing limited vs extended pelvic lymphadenectomy in intermediate and high risk prostate cancer-comparison of complications (SEAL, AUO AP 55/09). *Eur. Urol. Suppl.* e270, 2014.
 - 9) Clark, T. et al.: Randomized prospective evaluation of extended versus limited lymph node dissection in patients with clinically localized prostate cancer. *J. Urol.* **169**: 145–147, 2003.
 - 10) Naselli, A. et al.: Predictors of symptomatic lymphocele after lymph node excision and radical prostatectomy. *Urol.* **75**: 630–635, 2010.
 - 11) Musch, M. et al.: Complications of pelvic lymphadenectomy in 1,380 patients undergoing radical retropubic prostatectomy between 1993 and 2006. *J. Urol.* **179**: 923–928, 2008.
 - 12) Kim, K. H. et al.: Extended vs standard lymph node dissection in robot-assisted radical prostatectomy for intermediate or high-risk prostate cancer: a propensity-score-matching analysis. *BJU. Int.* **112**: 216–223, 2013.

EXPERIENCE OF EXTENDED PELVIC LYMPH NODE DISSECTION DURING ROBOT-ASSISTED LAPAROSCOPIC RADICAL PROSTATECTOMY IN OUR INSTITUTE

DAISUKE ITO, HISAKI ICHIMARU, RYU SAMEISHIMA,
TOMOHIRO INOUE AND YU HIRATA

Department of Urology, National Hospital Organization Kyushu Medical Center, Fukuoka, Japan

MASUMITSU HAMAGUCHI, MASAHIRO YOSHIKAWA AND NAOTAKA SAKAMOTO

Department of Urology, National Hospital Organization Kyushu Medical Center, Fukuoka, Japan

Clinical Research Institute, National Hospital Organization Kyushu Medical Center, Fukuoka, Japan

Abstract:

[Background] We evaluated the efficacy of robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy (RARP) and extended pelvic lymph node dissection (ePLND).

[Materials and methods] We retrospectively reviewed 83 patients who underwent RARP and ePLND between July 2015 and December 2018. We discussed whether to undertake ePLND or not when the nodal extension risk of positive node in Partin Nomogram exceeds 5.0% and we explained these details to the patients. The median age and PSA were 65 and 10.668 ng/ml, respectively. According to D'Amico classification, there were 29 intermediate-risk patients (34.9%) and 54 high-risk patients (65.1%).

[Results] The median operative time for ePLND, drainage period, and hospital stay after surgery were 109 minutes, three days and nine days, respectively. One patient (1.2%) experienced Grade b intraoperative complications and one patient (1.2%) experienced Grade IVb intraoperative complications according to the Clavien–Dindo classification ver. 2. Thirty-two patients (38.6%) experienced Grade I postoperative complications, six patients (7.2%) experienced Grade II postoperative complications, and one patient (1.2%) experienced Grade III a postoperative complication. The median number of lymph-node dissections was 23. We experienced 11 patients with lymph-node metastases out of 83 patients (13.3%). The two-

year recurrence-free survival rate of pN1 patients was 66%, but patients who had multiple lymph-node metastases experienced an earlier recurrence.

〔Conclusion〕 We were able to perform RARP and ePLND surgery with relative safety. Some patients experienced tumor suppression by ePLND and for this reason, we positively consider carrying out ePLND for patients in our institute. (Nishinoh J. Urol. **82** : 508-513, 2020)

key words : robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy, extended pelvic lymph node dissection
